

EDUKAČNÍ MATERIÁLY

Dabigatran-etexilát DOPORUČENÍ PRO PŘEDEPISUJÍCÍ LÉKAŘE

PRO INDIKACI PRIMÁRNÍ PREVENCE ŽILNÍCH TROMBOEMBOLICKÝCH PŘÍHOD U PACIENTŮ PO TOTÁLNÍ NÁHRADĚ KYČELNÍHO NEBO KOLENNÍHO KLOUBU

Informace uvedené v tomto doporučení se týkají pouze indikace primární prevence žilních tromboembolických příhod u pacientů po totální náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu v dávkovacím režimu jednou denně.

Tato brožura uvádí doporučení pro užívání přípravků s léčivou látkou dabigatran-etexilát za účelem minimalizace rizika krvácení.

OBSAH

INDIKACE 4

KONTRAINDIKACE 4

DÁVKOVÁNÍ..... 5

ZVLÁŠTNÍ SKUPINY PACIENTŮ S VYŠŠÍM RIZIKEM KRVÁCENÍ 8

PERIOPERAČNÍ LÉČBA 10

KOAGULAČNÍ TESTY A JEJICH INTERPRETACE 12

PŘEDÁVKOVÁNÍ 14

LÉČBA KRVÁCIVÝCH KOMPLIKACÍ 14

INFORMAČNÍ KARTA PRO PACIENTA A DALŠÍ INFORMACE 14

HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ 14

REFERENCE..... 15

Toto doporučení pro předepisující lékaře nenahrazuje Souhrn údajů o přípravku (SmPC)

INDIKACE

Primární prevence žilních tromboembolických příhod u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní totální náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu (pVTEp).

KONTRAINDIKACE

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku
- Těžká porucha funkce ledvin (CrCL < 30 ml/min; tj. 0,5 ml/s)
- Klinicky významné aktivní krvácení
- Organické léze nebo stavy, jestliže jsou považovány za významné rizikové faktory závažného krvácení. Mohou to být:
 - současné nebo nedávné gastrointestinální ulcerace
 - přítomnost maligních nádorů s vysokým rizikem krvácení
 - nedávné poranění mozku nebo páteře
 - nedávný chirurgický výkon v oblasti mozku, páteře nebo oka
 - nedávné intrakraniální krvácení
 - známá přítomnost nebo podezření na jícnové varixy
 - arteriovenózní malformace
 - cévní aneurysmata nebo závažné intraspinální či intracerebrální cévní anomálie

- Souběžná léčba jinými antikoagulancii, např.:
 - nefrakcionovaným heparinem (UFH)
 - nízkomolekulárními hepariny (enoxaparin, dalteparin apod.)
 - deriváty heparinu (fondaparinux apod.)
 - perorálními antikoagulancii (warfarin, rivaroxaban, apixaban apod.)

kromě zvláštních situací. Jedná se o změnu antikoagulační léčby, když je nefrakcionovaný heparin podáván v dávkách nutných k udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katetru, nebo když je nefrakcionovaný heparin podáván během katetrizační ablace u fibrilace síní

- Porucha funkce jater nebo jaterní onemocnění s očekávaným dopadem na přežití
- Souběžná léčba následujícími silnými inhibitory P-gp: systémově podávaným ketokonazolem, cyklosporinem, itraconazolem, dronedaronem a fixní kombinací dávek glekapreviru/pibrentasviru
- Umělé srdeční chlopně vyžadující antikoagulační léčbu.

DÁVKOVÁNÍ

DOPORUČENÁ DENNÍ
DÁVKA UŽÍVANÁ
JAKO 2 TOBOLKY
PO 110 MG
JEDNOU
DENNĚ

DABIGATRAN-
ETEXILÁT
220mg

Pacienti po elektivní náhradě kolenního a kyčelního kloubu

- **Zahájení léčby v den operace 1–4 hodiny po dokončené operaci**
Jedna tobolka dabigatran-etexilátu 110 mg
- **Udržovací dávka od prvního dne po operaci**
220 mg dabigatran-etexilátu užívaných jednou denně ve formě 2 tobolek o síle 110 mg
- **Doba trvání udržovací dávky**
 - náhrada kolenního kloubu 10 dní
 - náhrada kyčelního kloubu 28–35 dní

Pamatujte: Pokud není v pooperační fázi zabezpečena hemostáza, je nutno zahájení léčby odložit. Pokud léčba není zahájena v den operace, pak je třeba ji zahájit podáním 2 tobolek jednou denně.

SNÍŽENÁ DÁVKA PRO
ZVLÁŠTNÍ POPULACE
UŽÍVANÁ JAKO
2 TOBOLKY
PO 75 MG
JEDNOU
DENNĚ

DABIGATRAN-
ETEXILÁT
150mg

Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu (CrCL 30–50 ml/min; tj. 0,5–0,83 ml/s)

Pacienti, kteří současně užívají verapamil, amiodaron, chinidin

Pacienti ve věku 75 let nebo starší

- **Zahájení léčby v den operace 1–4 hodiny po dokončené operaci**
Jedna tobolka dabigatran-etexilátu 75 mg
- **Udržovací dávka od prvního dne po operaci**
150 mg dabigatran-etexilátu užívaných jednou denně ve formě 2 tobolek o síle 75 mg
- **Doba trvání udržovací dávky**
 - náhrada kolenního kloubu 10 dní
 - náhrada kyčelního kloubu 28–35 dní

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a současně léčených verapamilem je třeba zvážit snížení dávky dabigatran-etexilátu na 75 mg jednou denně.

DOPORUČENÍ PRO HODNOCENÍ FUNKCE LEDVIN U VŠECH PACIENTŮ

- Před zahájením léčby dabigatran-etexilátem by měla být zhodnocena funkce ledvin výpočtem CrCL metodou podle Cockcroft-Gaulta*, aby byli vyloučeni pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (tj. CrCL < 30 ml/min; tj. < 0,5 ml/s).
- Funkce ledvin by měla být také hodnocena během léčby, pokud je podezření na pokles funkce ledvin (např. hypovolémie, dehydratace a v případě souběžné léčby určitými léčivými přípravky).

* Vzorec pro výpočet podle Cockcroft-Gaulta je následující:

Pro kreatinin v mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{věk (roky)}) \times \text{tělesná hmotnost (kg)} (\times 0,85 \text{ u žen})}{72 \times \text{sérový kreatinin (mg/dl)}}$$

Pro kreatinin v μmol/l:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{věk (roky)}) \times \text{tělesná hmotnost (kg)} (\times 0,85 \text{ u žen})}{\text{sérový kreatinin (μmol/l)}}$$



ZMĚNA LÉČBY

Z léčby dabigatran-etexilátem na parenterální antikoagulační léčbu

S přechodem na parenterální antikoagulační léčbu se doporučuje vyčkat 24 hodin od podání poslední dávky dabigatran-etexilátu.



Poslední dávka
dabigatran-etexilátu



Počkat 24 hod.



Zahájit léčbu injekčním
antikoagulanciem

Z parenterální antikoagulační léčby na léčbu dabigatran-etexilátem

Podávání parenterálního antikoagulačního přípravku je třeba ukončit a začít podávat dabigatran-etexilát 0–2 hodiny před časem, na který připadá následující dávka alternativní léčby, nebo v době přerušení podávání v případě kontinuální léčby (například intravenózním nefrakcionovaným heparinem (UFH)).



Předchozí
léčba injekčním
antikoagulanciem



Zahájení podávání
dabigatran-etexilátu 0-2 hod.
před očekávaným podáním
injekčního antikoagulancia



Nepodávat
očekávanou
dávku injekčního
antikoagulancia

Způsob podání

(Doporučení pro konkrétní léčivý přípravek vždy ověřte v příslušném SmPC.)

Přípravky obsahující dabigatran-etexilát jsou určeny k perorálnímu podání.

- Tobolky mohou být užívány s jídlem nebo bez jídla. Tobolky dabigatran-etexilátu je třeba polykat vcelku a zapít je sklenicí vody, aby se usnadnil transport tobolek do žaludku.
- Pacienti musí být poučeni, aby tobolek nelámali, nekousali ani nevysypávali obsah tobolek, protože se tím může zvýšit riziko krvácení.



ZVLÁŠTNÍ SKUPINY PACIENTŮ S VYŠŠÍM RIZIKEM KRVÁCENÍ

Pacienti se zvýšeným rizikem krvácení (viz Tabulka 1) mají být pečlivě sledováni, zda se u nich neobjevují známky či příznaky krvácení nebo anémie, zejména pokud se rizikové faktory kombinují. Neobjasněný pokles hemoglobinu a/nebo hematokritu nebo krevního tlaku musí vést k hledání zdroje krvácení. Při identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem krvácení způsobeným nadměrnou

expozici dabigatranu mohou napomoci koagulační testy (viz bod „Koagulační testy a jejich interpretace“). Pokud se objeví klinicky významné krvácení, léčbu je třeba přerušit.

Při život ohrožujícím nebo nekontrolovaném krvácení, kdy je nutno rychle zrušit antikoagulační účinek dabigatranu, je k dispozici specifický přípravek (PRAXBIND®, idarucizumab)⁸.

Tabulka 1: Rizikové faktory, které mohou zvyšovat riziko krvácení*

Farmakodynamické a farmakokinetické faktory	Věk ≥75 let
Faktory zvyšující plazmatické hladiny dabigatranu	Hlavní: • středně těžká porucha funkce ledvin (CrCL 30–50 ml/min; tj. 0,5–0,83 ml/s)⁺ • současné podávání silných inhibitorů glykoproteinu P (viz bod „Kontraindikace“) • současné podávání slabých až středně silných inhibitorů glykoproteinu P (např. amiodaron, verapamil, chinidin a tikagrelor) Vedlejší: • nízká tělesná hmotnost (< 50 kg)
Farmakodynamické interakce	• kyselina acetylsalicylová a další inhibitory agregace krevních destiček, jako je klopidogrel • NSAID • SSRI nebo SNRI⁺ • jiné léčivé přípravky ovlivňující hemostázu
Onemocnění / lékařské výkony / zákroky, u nichž je riziko krvácení zvýšené	• vrozené nebo získané poruchy koagulace • trombocytopenie nebo poruchy funkce trombocytů • ezofagitida, gastritida nebo gastroezofageální reflux • nedávná biopsie, závažné zranění • bakteriální endokarditida

* Informace o zvláštních skupinách pacientů, kteří vyžadují sníženou dávku, viz bod „Dávkování“.

* CrCL = clearance kreatininu; SSRI = selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu; SNRI = selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu.

PERIOPERAČNÍ LÉČBA

Chirurgické a jiné výkony

Pacientům, kterým je podáván dabigatran-etexilát a kteří podstupují chirurgické nebo jiné invazivní výkony, hrozí zvýšené riziko krvácení. Z tohoto důvodu může být nutné dabigatran-etexilát před chirurgickými výkony dočasně vysadit.

Clearance dabigatranu u pacientů s renální insuficiencí může trvat déle. To je třeba vzít v úvahu před jakýmkoliv výkonem.

Neodkladné chirurgické nebo urgentní výkony

Podávání dabigatran-etexilátu je třeba dočasně přerušit. Pokud je nutno antikoagulační účinek dabigatranu rychle zrušit, je k dispozici specifický přípravek (PRAXBIND®, idarucizumab).⁸

Zrušení antikoagulačního účinku dabigatranu vystavuje pacienty riziku trombózy, které vyplývá z jejich základního onemocnění. Léčbu dabigatran-etexilátem lze znovu zahájit 24 hodin po podání přípravku PRAXBIND® (idarucizumab), pokud je pacient klinicky stabilní a bylo dosaženo adekvátní hemostázy.

Subakutní operace/výkony

Podávání dabigatran-etexilátu je třeba dočasně přerušit. Pokud je to možné, měly by být operace či výkony odloženy po dobu nejméně 12 hodin od podání poslední dávky. Jestliže operaci nelze odložit, riziko krvácení může být zvýšené. Toto riziko krvácení je nutno zvažovat oproti naléhavosti výkonu.

Elektivní chirurgické výkony

Pokud je to možné, je třeba podávání dabigatran-etexilátu přerušit nejméně 24 hodin před chirurgickým nebo invazivním výkonem. U pacientů s vyšším rizikem krvácení nebo při rozsáhlém chirurgickém výkonu, který může vyžadovat kompletní hemostázu, zvažte vysazení dabigatran-etexilátu 2–4 dny před operací. Tabulka 2 shrnuje pravidla pro přerušování léčby.

Tabulka 2: Pravidla pro přerušování léčby před invazivními a chirurgickými výkony

Funkce ledvin (CrCL)	Odhadovaný poločas (v hodinách)	Podávání dabigatran-etexilátu se má před elektivním operativním výkonem ukončit	
		Vysoké riziko krvácení nebo rozsáhlý chirurgický výkon	Běžné riziko
≥80 ml/min ≥1,33 ml/s	cca 13	2 dny před	24 hodin před
≥50 až <80 ml/min ≥0,83 až <1,33 ml/s	cca 15	2–3 dny před	1–2 dny před
≥30 až <50 ml/min ≥0,5 až <0,83 ml/s	cca 18	4 dny před	2–3 dny před (>48 hodin)

Spinální anestezie/epidurální anestezie/ lumbální punkce

Riziko vývoje spinálního nebo epidurálního hematomu může být zvýšeno v případech traumatické nebo opakované punkce a při dlouhodobém používání epidurálních katetrů. Po odstranění katetru je nutný nejméně dvouhodinový interval před podáním první dávky dabigatran-etexilátu. Tyto pacienty je nutno často sledovat, zda se u nich nerozvíjí neurologické známky a příznaky spinálního nebo epidurálního hematomu.

KOAGULAČNÍ TESTY A JEJICH INTERPRETACE

Během léčby dabigatran-etexilátem není nutné rutinní klinické monitorování.^{2,3}

V případech podezření na předávkování nebo u pacientů léčených dabigatran-etexilátem, kteří vyhledají akutní lékařské ošetření nebo před operací, může být vhodné ověřit stav koagulace pacienta.

Test mezinárodního normalizovaného poměru (INR)

Test INR je u pacientů léčených dabigatran-etexilátem nespolehlivý a neměl by být prováděn.

Aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT)

Test aPTT poskytuje přibližný údaj o intenzitě antikoagulace, avšak není vhodný pro přesnou kvantifikaci antikoagulačního účinku.

Dilutovaný trombinový čas (dTT), trombinový čas (TT), ecarinový koagulační čas (ECT)

Existuje úzká souvislost mezi plazmatickou koncentrací dabigatranu a stupněm jeho antikoagulačního účinku. Pro kvantitativní měření koncentrace dabigatranu v plazmě bylo na základě dTT vyvinuto několik dabigatranem kalibrovaných testů.⁴⁻⁷

Koncentrace dabigatranu v plazmě > 67 ng/ml před užitím další dávky léku může být spojena se zvýšeným rizikem krvácení. Normální výsledek dTT znamená, že není přítomen žádný klinicky významný antikoagulační účinek dabigatranu. Testy TT a ECT mohou poskytnout užitečné informace, ale tyto testy nejsou standardizovány.

Tabulka 3: Hraniční hodnoty koagulačních testů při minimální koncentraci (trough; tj. před užitím další dávky léčivého přípravku), které mohou být spojeny se zvýšeným rizikem krvácení. Pamatujte: V prvních 2–3 dnech po chirurgickém výkonu jsou možné falešně prodloužené hodnoty těchto testů.^{1,2}

Test (hodnota při minimální koncentraci)	
dTT (ng/ml)	>67
ECT (x-násobek horní hranice normálního rozmezí)	údaje nejsou k dispozici*
aPTT (x-násobek horní hranice normálního rozmezí)	>1,3
INR	neměl by být prováděn

*Ecarinový test (ECT) nebyl měřen u pacientů léčených v rámci prevence žilní tromboembolie po operativní náhradě kyčelního a kolenního kloubu dávkou 220 mg dabigatran-etexilátu jednou denně.

Časový bod: Parametry antikoagulace jsou závislé na okamžiku, kdy je odebrán vzorek krve a na tom, kdy byla užita předchozí dávka antikoagulantia. Vzorek krve odebraný 2 hodiny po užití dávky dabigatran-etexilátu (= maximální hladina) bude mít odlišný výsledek (který bude vyšší) ve všech testech srážlivosti krve při srovnání s krevním vzorkem odebraným za 20–28 hodin (=minimální hladina) po užití stejné dávky léku.



PŘEDÁVKOVÁNÍ¹

V případě podezření na předávkování mohou koagulační testy pomoci při určení stavu koagulace.

Nadměrná antikoagulace může vyžadovat přerušení léčby dabigatran-etexilátem. Protože se dabigatran vylučuje převážně renálně, musí být udržována adekvátní diuréza. Vzhledem k nízké vazbě na bílkoviny lze dabigatran dialyzovat; existuje omezená klinická zkušenost prokazující užitečnost takového přístupu v klinických studiích. Předávkování dabigatran-etexilátem může vést ke krvácení. V případě krvácivých komplikací musí být léčba přerušena a zjištěn zdroj krvácení (viz bod „Léčba krvácivých komplikací“). Ke snížení absorpce dabigatranu lze zvážit obecně podpurná opatření jako perorální podávání aktivního uhlí.



LÉČBA KRVÁCIVÝCH KOMPLIKACÍ^{1,8}

Pro situace, které vyžadují rychlé zrušení antikoagulačního účinku dabigatran-etexilátu (při život ohrožujícím nebo nekontrolovaném krvácení nebo při neodkladných chirurgických nebo urgentních výkonech), je dostupný specifický přípravek (PRAXBIND®, idarucizumab).

V závislosti na klinické situaci se zajistí vhodná standardní léčba, jako je chirurgická hemostáza a náhrada krevního objemu. Je možné zvážit podání čerstvé plné krve, čerstvé mražené plazmy a/nebo koncentrátů krevních destiček

v případech, kdy je přítomna trombocytopenie nebo byly použity dlouhodobě působící antiagregancia. Je možné zvážit podání koncentrátů koagulačních faktorů (aktivovaných nebo neaktivovaných) nebo rekombinantního faktoru VIIa. Klinická data jsou však velmi omezená.



INFORMAČNÍ KARTA PRO PACIENTA A DALŠÍ INFORMACE

Informační karta pro pacienta je součástí balení přípravku obsahujícího dabigatran-etexilát, které Váš pacient dostane. Pacient by měl být informován, aby nosil Informační kartu pro pacienta stále u sebe a ukázal ji, pokud navštíví lékaře. Pacient by měl být poučen i o nutnosti dodržovat léčbu, o možných příznacích krvácení a kdy je třeba vyhledat lékařskou péči.



HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na: <https://nezadouciucinky.sukl.cz>.

Adresa pro zasílání je:

Státní ústav pro kontrolu léčiv,
oddělení farmakovigilance,
Šrobárova 48, Praha 10, 100 41,
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz.

Aktuálně platný SmPC lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků na adrese <https://sukl.gov.cz>. Kontaktní údaje jednotlivých držitelů rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících dabigatran-etexilát lze nalézt v části Kontakty, která se objeví po kliknutí na název léčivého přípravku.

Reference:

1. van Ryn J *et al.* *Thromb Haemost* 2010; **103**:1116–1127.
2. Liesenfeld K-H *et al.* *Br J Clin Pharmacol* 2006; **62**:527–537.
3. Stangier J *et al.* *Br J Clin Pharmacol* 2007; **64**:292–303.
4. Hemoclot® thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur Oise, France). www.clottingtesting.com
5. HemosIL® assay (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Spain). www.instrumentationlaboratory.com
6. Technoclot® DTI Dabigatran assay (Technoclone GmbH, Vienna, Austria). www.technoclone.com/products/coagulation/control-plasma/dabigatran-cont
7. INNOVANCE® DTI Assay (Siemens Healthineers GmbH, Erlangen, Germany) <https://www.healthcare.siemens.com/hemostasis>
8. Pollack C *et al.* *NEJM* 2015; **373**: 511-20

